MONOGRAPHIE

GAMMAGARD S/D
fiole de 2,5 g, fiole de 5 g et fiole de 10 g

Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV]
traitées par solvant-détergent (concentré lyophilisé)

Traitement de substitution des déficits immunitaires

CORPORATION BAXTER
7125, Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
CANADA L5N 0C2

Date de révision :
11 août 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 175228

Date d'approbation :
27 août 2014

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 14
SURDOSAGE 18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 21

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 22
ESSAIS CLINIQUES 24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 25
MICROBIOLOGIE 27
TOXICOLOGIE 27
RÉFÉRENCES 29

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS 31

GAMMAGARD S/D, fiole de 2,5 g, fiole de 5 g et fiole de 10 g

Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent (concentré lyophilisé)

Traitement de substitution des déficits immunitaires

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intraveineuse	Concentré lyophilisé fiole de 2,5 g, fiole de 5 g et fiole de 10 g	Aucun des ingrédients non médicinaux n'est pertinent sur le plan clinique. *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

DESCRIPTION

GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] est un concentré lyophilisé stérile d'immunoglobulines G (IgG) ultrapurifiées, préparé à partir d'un large pool de plasma humain. Le produit est fabriqué par fractionnement à froid à l'éthanol selon la méthode de Cohn-Oncley, puis par ultrafiltration et chromatographie par échange d'ions. Le procédé de fabrication comprend un traitement par un mélange solvant-détergent organique.

Une fois reconstituée avec la totalité du diluant fourni (eau stérile pour injection, USP), cette préparation contient environ 50 mg de protéines par millilitre (5 %), dont au moins 90 % sont des gammaglobulines.

Ce produit est préparé à partir d'un large pool de plasma humain, pouvant contenir les agents causals de l'hépatite et d'autres affections virales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- **Déficits immunitaires primaires**
  GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent, est indiqué dans le traitement des déficits immunitaires primaires tels que :
  - l'agammaglobulinémie congénitale
  - l'immunodéficience commune variable
  - le syndrome de Wiskott-Aldrich
  - l'immunodéficience combinée grave[3,4]

- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC) de type B**
  Les IgIV GAMMAGARD S/D sont indiquées dans la prévention des infections bactériennes chez les patients souffrant d'hypogammaglobulinémie et/ou d'infections bactériennes récidivantes associées à la leucémie lymphoïde chronique de type B.

- **Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)**
  Lorsqu'il faut obtenir une augmentation rapide du nombre de plaquettes afin de prévenir et/ou de juguler une hémorragie chez les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique, l'administration d'IgIV GAMMAGARD S/D est à envisager.

Gériatrie et pédiatrie (enfants âgés de plus de 24 mois) :
Aucune étude gériatrique ou pédiatrique précise n'a été menée.

CONTRE-INDICATIONS

De graves réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie peuvent se produire durant l'élaboration d'un taux décelable d'IgA après la perfusion de GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent, à des patients atteints d'un déficit en IgA. La survenue de telles réactions commande la considération d'un autre traitement. GAMMAGARD S/D est contre-indiqué chez les patients qui ont un déficit sélectif en IgA lorsque le déficit en IgA est la seule anormalité en cause (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

GAMMAGARD S/D est aussi contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents de réaction générale ou anaphylactique grave à une préparation d'immunoglobulines (humaines).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

L'administration de préparations à base d'immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse a été associée à des cas de dysfonction rénale (dont la néphrite tubulaire aiguë et la néphropathie tubulaire proximale), d'insuffisance rénale aiguë, de néphrose osmotique et de décès[25]. Les facteurs de risque d'insuffisance rénale aiguë sont les suivants : insuffisance rénale préexistante (quelle qu'en soit la gravité), diabète sucré, hypertension, âge avancé (> 65 ans), hypovolémie, septicémie, paraprotéinémie et prise de médicaments néphrotoxiques. En particulier chez les patients prédisposés à une insuffisance rénale aiguë, les préparations d'IgIV doivent être administrées à la concentration minimale disponible et au débit de perfusion le plus faible possible. Les cas signalés de dysfonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë ont été associés à l'emploi de nombreuses préparations d'IgIV homologuées, mais les préparations contenant du saccharose comme stabilisant étaient responsables d'une large part de ces cas*.

Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour des renseignements importants visant la réduction du risque d'insuffisance rénale aiguë.

Des accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par IgIV ont été signalés, notamment un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde. Ainsi, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines.

Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

On devrait envisager une première mesure de la viscosité du sang chez les patients à risque du syndrome d'hyperviscosité.

Les facteurs de risque des accidents thromboemboliques comprennent : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, immobilisation prolongée, hypovolémie grave, états hypercoagulables, utilisation d'estrogènes, cathéters veineux centraux à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire. Pour plus d'information, veuillez consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Accidents thrombotiques.

* GAMMAGARD S/D ne contient pas de saccharose.

Généralités

GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent, est préparé à partir de plasma humain. Comme GAMMAGARD S/D est un dérivé du sang humain, son administration comporte un risque de transmission d'agents infectieux, tels des virus, l'agent pathogène responsable de la variante de la maladie Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et, en théorie, l'agent pathogène responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) classique. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

Le risque de transmission d'agents infectieux a été réduit par un contrôle de la sélection des donneurs de plasma en vue d'exclure ceux ayant été exposés à certains virus, par l'analyse des dons visant la détection de certaines infections virales et par l'inactivation ou l'élimination de certains virus. Les mesures prises sont jugées efficaces pour les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour le VHA et le parvovirus B19, des virus non enveloppés (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Inactivation virale).

Malgré ces mesures, il est impossible d'exclure totalement la possibilité de transmission de maladie infectieuse par de tels produits. Les médecins et autres professionnels de la santé sont tenus de signaler TOUTE infection ayant pu être transmise par ce produit au fabricant (Corporation Baxter) en composant le 1 800 387-8399 (au Canada). Le médecin doit discuter avec le patient des avantages et des risques de ce produit.

La quantité de sodium provenant de la dose quotidienne maximale de GAMMAGARD S/D pourrait s'ajouter à l'apport quotidien recommandé de sodium alimentaire des patients suivant un régime hyposodique. Chez ces patients, il faut calculer la teneur en sodium du produit et en tenir compte lorsqu'on détermine l'apport alimentaire en sodium. GAMMAGARD S/D contient environ 850 mg de sodium par litre à une concentration de 5 %. Un patient pesant 70 kg et recevant 1 g/kg (1,4 L) de produit absorberait 1 190 mg de sodium.

Les IgIV GAMMAGARD S/D doivent être administrées uniquement par voie intraveineuse. Les autres voies d'administration n'ont pas été étudiées.

Il existe une faible possibilité de réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie immédiates. On doit avoir de l'épinéphrine à portée de la main pour traiter une réaction anaphylactoïde aiguë. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD S/D ont été signalés.
Le médecin doit signaler au fabricant tout effet indésirable ou toute maladie survenant en concomitance avec l'administration de ce produit.

Ce produit ne contient pas de latex.

Troubles du système immunitaire

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut provoquer une réaction anaphylactique entraînant une chute de la tension artérielle, même chez les patients ayant toléré un traitement antérieur par de l'immunoglobuline humaine normale. Les patients qui possèdent des anticorps anti-IgA ou qui présentent un déficit en IgA faisant partie d'un déficit immunitaire primaire sous-jacent pour lequel un traitement par IgIV est indiqué pourraient être plus susceptibles aux réactions anaphylactiques. Bien que ce produit contienne un faible taux d'IgA, des cas d'anaphylaxie liés au produit ont été signalés. Les IgIV GAMMAGARD S/D contiennent seulement des traces d'IgA ($\leq$ 2,2 μg/mL dans une solution à 5 %).

GAMMAGARD S/D est contre-indiqué chez les patients ayant un déficit sélectif en IgA lorsqu'il s'agit de la seule anormalité en cause. GAMMAGARD S/D doit être administré avec prudence aux patients qui possèdent des anticorps anti-IgA ou présentent un déficit en IgA faisant partie d'un déficit immunitaire primaire sous-jacent pour lequel un traitement par IgIV est indiqué[4,7]. Chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave,

l'immunoglobuline intraveineuse doit être administrée avec une extrême prudence et dans un endroit où des soins de soutien sont disponibles pour traiter les réactions pouvant menacer le pronostic vital.

Insuffisance rénale

Il faut s'assurer que le patient n'est pas hypovolémique avant d'amorcer la perfusion d'IgIV.

Un contrôle périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement important chez les patients jugés à risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Des explorations de la fonction rénale, dont le dosage de l'azote uréique sanguin et de la créatininémie, doivent être effectuées avant la première perfusion de GAMMAGARD S/D et à intervalles appropriés par la suite. Advenant une détérioration de la fonction rénale, il y aurait lieu d'envisager l'interruption de la perfusion.

Chez les patients jugés à risque de dysfonction rénale, il serait prudent de limiter le débit de perfusion de GAMMAGARD S/D à moins de 4 mL/kg/h (< 3,3 mg d'IgG/kg/min) pour une solution à 5 % ou à moins de 2 mL/kg/h (< 3,3 mg d'IgG/kg/min) pour une solution à 10 %.

Hémolyse

GAMMAGARD S/D contient des anticorps de groupe sanguin susceptibles d'agir comme hémolysines et d'induire la fixation *in vivo* des anticorps sur les globules rouges contenant de l'immunoglobuline. Ceci risque d'entraîner une réaction positive avec le test direct à l'antiglobuline (TDA, ou test de Coombs direct). Une anémie hémolytique différée peut se produire après un traitement par GAMMAGARD S/D en raison d'une séquestration accrue dans les globules rouges; on a signalé des cas d'hémolyse aiguë, correspondant à une hémolyse intravasculaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les receveurs d'IgIV doivent être surveillés afin de déceler des signes et symptômes éventuels d'hémolyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique (atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion) ont été signalés chez des patients ayant reçu des IgIV, dont GAMMAGARD S/D. L'atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion se caractérise par une détresse respiratoire grave, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre, et s'observe habituellement dans un délai de 1 à 6 heures après la perfusion. Les patients qui présentent une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion peuvent être pris en charge par oxygénothérapie avec assistance respiratoire adéquate.

Il convient de surveiller les receveurs d'IgIV afin de déceler tout effet indésirable pulmonaire éventuel. Si une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion est soupçonnée, réaliser des épreuves de laboratoire appropriées afin de déceler la présence éventuelle d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et le sérum du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Accidents thrombotiques et thromboemboliques

Des données cliniques font état d'une association possible entre l'administration de GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent et le risque d'accidents thrombotiques et thromboemboliques, dont un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire. La cause exacte de ce phénomène étant inconnue, il faut être prudent lorsqu'on prescrit ou administre par perfusion des IgIV à des patients qui présentent des antécédents ou des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou d'accidents thrombotiques, par exemple, obésité, âge avancé, mobilité réduite, coagulopathies, gammapathies, diabète sucré, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, hypovolémie grave, hypertension, états hypercoagulables, utilisation d'estrogènes, cathéters veineux centraux à demeure et problèmes cardiovasculaires ou maladie grave[12-17,18-23]. Les états suivants sont associés à un risque élevé d'hyperviscosité, qui entre en jeu dans la manifestation d'événements thrombotiques : cryoglobulines, hyperchylomicronémie/taux considérablement élevés de triacylglycérols (triglycérides) ou gammapathies monoclonales. L'analyse des effets indésirables signalés[22,24] a indiqué qu'un débit de perfusion rapide pourrait être un facteur de risque d'accidents thrombotiques.

Étant donné qu'une thrombose est possible en l'absence de facteurs de risque connus, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. La plus faible dose possible du médicament doit être administrée, au débit de perfusion le plus faible possible. Les patients doivent être adéquatement hydratés au moment de l'administration.

Pour les patients jugés à risque d'accidents thrombotiques, adapter le débit de perfusion et la concentration de la solution en fonction de la sécurité du patient plutôt que de la commodité. En utilisant la solution à 5 %, amorcer la perfusion à un débit maximal de 0,5 mL/kg/h et augmenter graduellement le débit, seulement si elle est bien tolérée, jusqu'à concurrence de 4 mL/kg/h (< 3,3 mg d'IgG/kg/min).

Syndrome de méningite aseptique

Le syndrome de méningite aseptique a été signalé par suite de l'administration d'immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV], dont le traitement par GAMMAGARD S/D. L'interruption du traitement pourrait produire une rémission en quelques jours. Ce syndrome se manifeste généralement de quelques heures à deux jours après le traitement. Il se caractérise par des signes et des symptômes tels que céphalée intense, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, douleurs accompagnant les mouvements oculaires, nausées et vomissements. L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) est souvent positif et on observe une pléocytose de plusieurs milliers de cellules (appartenant principalement à la lignée granulocytaire) par millimètre cube, ainsi que des taux élevés de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de milligrammes par décilitre. On doit soumettre les patients qui présentent une telle symptomatologie à un examen neurologique poussé comprenant des analyses du LCR, afin d'exclure les autres causes de méningite. Le syndrome de méningite aseptique peut survenir plus fréquemment lorsqu'on administre de fortes doses d'IgIV (2 g/kg).

Hyperprotéinémie

L'hyperprotéinémie et une viscosité sérique accrue peuvent se produire chez les patients qui ont reçu des IgIV.

Régimes faibles en sodium

La quantité de sodium contenue dans la dose quotidienne maximale pourrait représenter un ajout important à la portion quotidienne de sodium permise pour les patients qui suivent un régime faible en sodium. Pour ceux-ci, il convient de calculer la quantité de sodium du produit et la prendre en considération dans l'établissement de l'apport en sodium du régime.

Interférence avec les analyses de laboratoire

Après la perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire des divers anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut donner lieu à des résultats faussement positifs à des tests sérologiques comme les tests de dépistage de l'hépatite A, de l'hépatite B, de la rougeole et de la varicelle. La transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (ex. : A, B, D) peut interférer avec certains tests sérologiques de dépistage d'anticorps des globules rouges comme le test de l'antiglobuline (test de Coombs).

Renseignements destinés aux patients

Il faut aviser les patients de signaler immédiatement à leur médecin les symptômes suivants : rétention aqueuse ou œdème, réduction du débit urinaire, prise de poids brusque et/ou essoufflement (pouvant évoquer une atteinte rénale).

Populations particulières

On n'a pas établi les effets de GAMMAGARD S/D sur la fertilité.

Grossesse et allaitement :
On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de GAMMAGARD S/D chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Aucune étude animale n'a été menée avec les IgIV GAMMAGARD S/D. On ignore également si ce produit peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut nuire à la reproduction. Les IgIV GAMMAGARD S/D ne doivent être administrées durant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Il a été montré que l'administration de produits à base d'IgIV chez des patientes enceintes entraînait la diffusion du produit à travers le placenta, surtout au cours du troisième trimestre. Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire GAMMAGARD S/D.

Interactions avec d'autres produits médicaux et autres formes d'interaction

Les anticorps contenus dans les préparations d'immunoglobulines pourraient nuire à la réponse des patients aux vaccins vivants, comme les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Si des signes ou des symptômes d'hémolyse sont présents après une perfusion d'IgIV, il faut réaliser une épreuve de laboratoire de confirmation appropriée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion est soupçonnée, réaliser des épreuves de laboratoire appropriées afin de déceler la présence éventuelle d'anticorps anti-neutrophiles dans le produit et le sérum du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En raison du risque potentiellement accru de thrombose, envisager une première mesure de la viscosité du sang chez les patients à risque de syndrome d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent des cryoglobulines, une hyperchylomicronémie à jeun, des taux de triacylgycérols (triglycérides) élevés ou des gammapathies monoclonales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

EFFETS INDÉSIRABLES

Présentation des effets indésirables du médicament

On a observé des élévations de la créatinine et de l'azote uréique sanguin en moins d'un jour ou deux après la perfusion. Ces hausses se sont soldées par des cas d'oligurie et d'anurie nécessitant une dialyse, mais l'état de certains patients s'est amélioré spontanément après l'arrêt du traitement[26].

Les effets indésirables rénaux sévères suivants ont été observés à la suite du traitement par des IgIV :

- insuffisance rénale aiguë (y compris GAMMAGARD S/D)
- néphrite tubulaire aiguë[27]
- néphropathie tubulaire proximale
- néphrose osmotique[25 (voir aussi 28-30)]

En général, le type et la fréquence des effets indésirables de GAMMAGARD S/Dqui ont été signalés étaient semblables chez les personnes souffrant d'un déficit immunitaire congénital et celles présentant un déficit immunitaire acquis. Des réactions sans gravité surviennent parfois, comme une hypotension légère ou modérée, des céphalées, de la fatigue, des frissons, des douleurs au dos, des crampes aux jambes, des étourdissements, de la fièvre, de l'urticaire, des bouffées vasomotrices, une légère augmentation de la pression artérielle, des nausées et des vomissements. Il est généralement possible de faire disparaître ces symptômes rapidement en interrompant la perfusion ou en en diminuant le débit.

Il existe une faible possibilité de réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité immédiates. Des cas d'anaphylaxie associés à l'utilisation de GAMMAGARD S/D ont été signalés. On doit avoir

de l'épinéphrine à portée de la main pour traiter une réaction anaphylactoïde aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament.

Déficits immunitaires primaires

Il y a eu regroupement des effets indésirables observés au cours d'une étude clinique portant sur GAMMAGARD S/D menée auprès de patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ainsi que durant une étude de phase IV évaluant l'innocuité de GAMMAGARD S/D en phase aiguë et à mi-chemin du traitement. Le nombre total de sujets ayant participé à ces deux études était de 84. Les effets indésirables qui se sont produits à un taux par perfusion supérieur ou égal à 0,010 sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Effets indésirables observés au cours d'un essai clinique portant sur GAMMAGARD S/D		
Classification par système organique	**Terme privilégié par le MedDRA**	**Taux par perfusion**
Troubles du système nerveux	Céphalées	0,071
Troubles vasculaires	Bouffée vasomotrice	0,010
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	0,010
	Nausées	0,033
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue	0,025
	Frissons	0,041
	Pyrexie	0,021

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) de type B

Dans une étude menée chez des patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique de type B, la fréquence des effets indésirables associés à la perfusion d'IgIV GAMMAGARD était d'environ 1,3 %, alors que celle observée chez les patients ayant reçu un placebo (solution physiologique salée) était de 0,6 %[6].

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

La céphalée, qui a incommodé 12 patients sur 16 (75 %), est le seul effet indésirable qui a été signalé dans l'étude clinique portant sur le traitement du purpura thrombopénique idiopathique à l'aide d'IgIV GAMMAGARD. Parmi ces 12 patients, 11 souffraient de PTI chronique (9 adultes, 2 enfants) et 1 enfant souffrait de PTI aigu. L'administration d'antihistaminiques et d'analgésiques par voie orale a permis de soulager les symptômes et ces médicaments ont été utilisés en prétraitement chez ceux qui ont eu besoin d'un traitement additionnel par IgIV. Les quatre autres patients n'ont signalé aucun effet indésirable et n'ont pas eu besoin de prétraitement.

Effets médicamenteux indésirables moins fréquents lors des essais cliniques (< 1 %)

Les effets médicamenteux indésirables moins fréquents lors des essais cliniques chez les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire sont indiqués ci-dessous.

Infections et infestations : grippe

Troubles métaboliques et nutritionnels : diminution de l'appétit

Troubles psychiatriques : anxiété, agitation

Troubles du système nerveux : léthargie

Troubles de la vue : vue brouillée

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles vasculaires : fluctuation de la tension artérielle

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée, épistaxis

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, douleur abdominale haute, gêne abdominale, stomatite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : prurit, urticaire, sueurs froides, hyperhidrose

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : dorsalgie, spasmes musculaires, douleurs des membres

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur à la poitrine, inconfort thoracique, sensation de malaise, sensation de froid, sensation de chaleur, syndrome pseudogrippal, érythème au point de perfusion, extravasation au point de perfusion, douleur au point de perfusion, malaise, douleur

Évaluations : augmentation de la tension artérielle

Effets indésirables du médicament observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Outre les effets indésirables constatés au cours d'essais cliniques, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ces effets indésirables sont énumérés conformément à la classification par système organique, puis selon le terme privilégié par le MedDRA et par ordre de gravité.

Infections et infestations : méningite aseptique

Troubles sanguins et lymphatiques : hémolyse, anémie, thrombocytopénie, lymphadénopathie

Troubles du système immunitaire : choc anaphylactique, réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, hypersensibilité

Troubles psychiatriques : agitation

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire,

convulsions, migraine, étourdissements, paresthésie, syncope, tremblements

Troubles de la vue : thrombose veineuse rétinienne, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, photophobie

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde, cyanose, tachycardie, bradycardie

Troubles vasculaires : thrombose artérielle, thrombose de la veine cave, thrombose veineuse profonde, thrombophlébite, hypotension, hypertension, pâleur

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, hypoxie, bronchospasme, respiration sifflante, hyperventilation, oppression pharyngée, toux

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, dyspepsie

Troubles hépatobiliaires : hépatite*

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, dermatite, érythème, éruption cutanée

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : arthralgie, myalgie

Troubles urinaires et rénaux : insuffisance rénale

Troubles généraux et réactions au point d'administration : réaction au point de perfusion, asthénie, œdème, frissons

Évaluations : test de Coombs direct positif

* hépatite non infectieuse

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les effets du mélange de GAMMAGARD S/D avec d'autres médicaments et solutions intraveineuses n'ont pas été évalués. On recommande d'administrer les IgIV GAMMAGARD S/D à part des autres médicaments que reçoit le patient. Ce produit ne doit pas être mélangé à des IgIV provenant d'un autre fabricant.
L'administration d'immunoglobulines peut altérer l'efficacité de vaccins à virus vivants atténués comme ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle et la fièvre jaune, et ce, pendant une période variant de six semaines à trois mois suivant la perfusion. Les anticorps contenus dans les préparations d'immunoglobulines peuvent interférer avec la réponse du patient aux vaccins vivants. Afin de prendre les précautions appropriées, le médecin qui procède à l'immunisation doit savoir si son patient a été traité récemment par des IgIV.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Lorsque l'on passe d'une solution à 5 % à une solution à 10 %, le débit de perfusion de la solution à 10 % doit tout d'abord être réduit afin de maintenir un débit d'administration d'IgG comparable. Chez bon nombre de patients, il est possible d'augmenter graduellement le débit de perfusion de la solution à 10 % jusqu'à 8 mL/kg/h. Le débit d'administration est ajusté selon la tolérabilité de chaque patient.

Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë ou de réactions thromboemboliques, GAMMAGARD S/D ne doit pas être administré au débit de perfusion maximal permis.

Généralement, chez les patients qui entreprennent un traitement par GAMMAGARD S/D ou qui passent d'un produit à base d'IgIV à un autre, il est recommandé d'utiliser au départ le plus faible débit de perfusion puis de l'augmenter jusqu'au débit maximal si les patients ont bien toléré plusieurs perfusions administrées à des débits intermédiaires.

Dose recommandée et adaptation posologique

Déficits immunitaires primaires
On recommande des doses mensuelles d'au moins 100 mg/kg pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire. Au début, les patients peuvent recevoir de 200 à 400 mg/kg. Comme la demi-vie des IgG varie considérablement d'un patient immunodéficient à l'autre, la fréquence d'administration et la dose peuvent également varier. On peut déterminer la dose adéquate en surveillant la réponse clinique. On n'a pas établi la concentration sérique minimale d'IgG nécessaire pour assurer une protection immunitaire.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) de type B
La dose recommandée en présence d'une hypogammaglobulinémie ou d'infections bactériennes récidivantes dues à la leucémie lymphoïde chronique de type B est de 400 mg/kg toutes les trois à quatre semaines.

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)
La dose recommandée pour les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique aigu ou chronique est de 1 g/kg. La réponse clinique et la numération plaquettaire indiqueront s'il faut administrer des doses supplémentaires. Au besoin, on peut administrer jusqu'à trois doses séparées tous les deux jours.

Il n'existe pas actuellement de données prospectives permettant d'établir la dose, la concentration et le débit de perfusion sûrs maximaux tolérés chez les sujets jugés à risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, on prendra garde de ne pas dépasser les doses recommandées et de choisir la concentration et la vitesse de perfusion les plus faibles possible. On suggère dans la littérature médicale des réductions de dose, de concentration ou de vitesse de perfusion chez les patients prédisposés pour réduire les risques d'insuffisance rénale aiguë[31].

Dose oubliée

Administrer le produit aussitôt que possible.

Administration

Reconstitution :
Une fois reconstitué, le produit peut être conservé dans sa fiole d'origine ou dans une poche VIAFLEX. Si la reconstitution est faite de manière aseptique dans un environnement stérile, les conditions de conservation recommandées sont les suivantes : 24 heures à 5 °C; ou 12 heures à 25 °C; ou 12 heures à 25 °C puis 12 heures à 5 °C par la suite.

Reconstitution : Employer une technique aseptique

A. Solution à 5 %

1. **Remarque : Reconstituer le produit immédiatement avant l'emploi.**

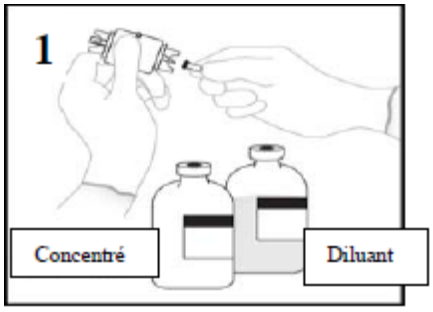
2. Si les fioles ont été réfrigérées, amener le diluant (eau stérile pour injection, USP) et le concentré lyophilisé de GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent, à la température ambiante.

3. Retirer la capsule protectrice de la fiole de concentré et de la fiole de diluant de façon à exposer la partie centrale du bouchon de caoutchouc.

4. Désinfecter le bouchon de caoutchouc avec une solution germicide et laisser sécher.

Pour les fioles de 2,5 g, de 5 g et de 10 g :

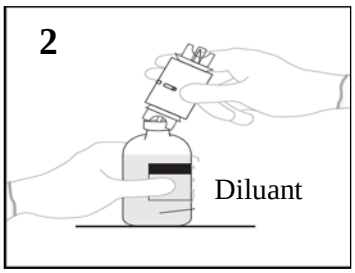
5. Retirer le capuchon du perforateur de l'une des extrémités du dispositif de transfert. Ne pas toucher le perforateur (Fig. 1).

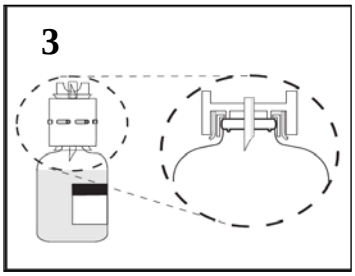


6a. Placer la fiole de diluant sur une surface plane. Utiliser l'extrémité exposée du dispositif de transfert pour perforer la fiole de diluant au centre du bouchon (Fig. 2).

ATTENTION : Le bouchon pourrait être délogé si le perforateur n'est pas inséré en son centre.

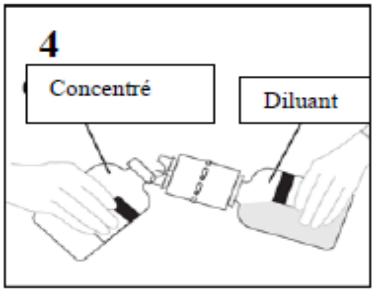
6b. S’assurer que le collet se rétracte complètement dans le dispositif de transfert en appuyant fermement sur celui-ci (Fig. 3). Tout en tenant le dispositif de transfert, retirer le capuchon du deuxième perforateur. Ne pas toucher le perforateur.

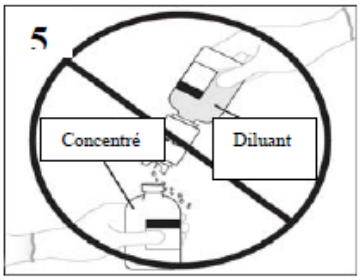




7. Tenir la fiole de diluant munie du dispositif de transfert en position inclinée par rapport à la fiole de concentré afin d’éviter que le diluant ne s’écoule (Fig. 4).

   Remarque : Ne pas retourner la fiole de diluant, car celui-ci pourrait alors s’écouler (Fig. 5)**.**

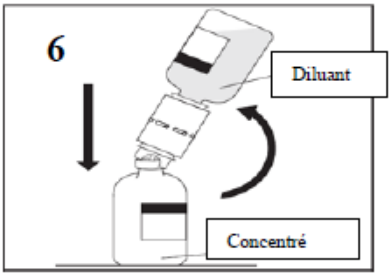


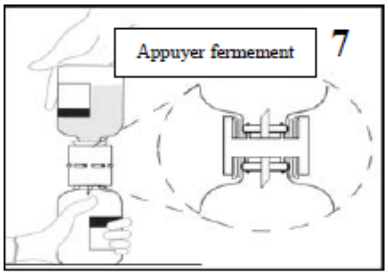


8. Perforer la fiole de concentré au centre du bouchon **en retournant rapidement la fiole de diluant** pour réduire l’écoulement de diluant au minimum (Fig. 6).

   ATTENTION : Le bouchon pourrait être délogé et causer ainsi une perte du vide si le perforateur n’est pas inséré en son centre.

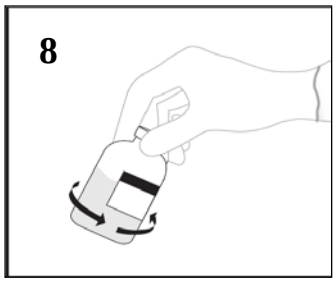
9. S’assurer que le bouchon se rétracte complètement dans le dispositif de transfert en appuyant fermement sur celui-ci (Fig. 7).





10. Une fois le transfert de diluant terminé, retirer le dispositif de transfert et la fiole de diluant vide. Aussitôt après, agiter doucement la fiole de concentré pour bien mélanger le contenu (Fig. 8). Le dispositif de transfert est à usage unique et doit être jeté après avoir servi selon les lignes directrices de votre établissement.

MISE EN GARDE : Ne pas agiter la fiole. Éviter la formation de mousse.



B. Solution à 10 %

Suivre les étapes 1 à 4 décrites en **A**.

<u>Pour les fioles de 2,5 g, de 5 g et de 10 g</u> :

5. Pour préparer une solution à 10 %, il faut retirer la moitié du volume de diluant. Le Tableau 1 indique le volume de diluant qu'il faut retirer de la fiole avant de l'attacher au dispositif de transfert pour produire une concentration à 10 %. Prélever le volume de diluant nécessaire à l'aide d'une seringue et d'une aiguille hypodermiques stériles en utilisant une technique aseptique. Jeter la seringue et son contenu dans un contenant approprié à l'épreuve des perforations.

6. Utiliser la quantité résiduelle de diluant dans la fiole pour terminer la reconstitution en suivant les étapes 5 à 10 décrites en **A**.

TABLEAU 1
Volume de diluant à prélever

Concentration	Fiole de 2,5 g	Fiole de 5 g	Fiole de 10 g
5 %	Pour la reconstitution d'une solution à 5 %, ne pas prélever de diluant		
10 %	25 mL	48 mL	96 mL

Débit de perfusion

On recommande initialement la perfusion d'une solution à 5 % à raison de 0,5 mL/kg/h.
Si la perfusion à ce débit et à cette concentration est tolérée par le patient, le débit de perfusion peut alors être augmenté graduellement jusqu'à concurrence de 4 mL/kg/h. Les patients qui tolèrent la solution à 5 % à un débit de 4 mL/kg/h peuvent recevoir une perfusion de solution à 10 % à un débit initial de 0,5 mL/kg/h. Si aucun effet indésirable ne se produit, le débit de perfusion peut alors être porté graduellement à 8 mL/kg/h, au maximum.

Pour les patients jugés à risque de dysfonction rénale, il serait prudent de limiter le débit de perfusion de GAMMAGARD S/D à moins de 4 mL/kg/h (< 3,3 mg d'IgG/kg/min) pour une solution à 5 % et à moins de 2 mL/kg/h (< 3,3 mg d'IgG/kg/min) pour une solution à 10 %.

Pour les patients jugés à risque d'accidents thrombotiques, adapter le débit de perfusion et la concentration de la solution en fonction de la sécurité du patient plutôt que de la commodité. En utilisant la solution à 5 %, amorcer la perfusion à un débit maximal de 0,5 mL/kg/h et augmenter la vitesse graduellement, seulement si elle est bien tolérée, jusqu'à concurrence de 4 mL/kg/h (< 3,3 mg d'IgG/kg/min).

On recommande d'administrer le produit dans la veine antébrachiale, si possible, en particulier s'il s'agit de la solution à 10 %, afin de réduire le risque d'inconfort au point de ponction (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Une perfusion trop rapide peut provoquer des céphalées, des bouffées vasomotrices et des modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Il est généralement possible de faire disparaître ces symptômes rapidement en diminuant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion. La perfusion peut ensuite être reprise à un débit qui n'entraîne pas la réapparition des symptômes.

La survenue d'effets indésirables peut être plus fréquente chez les patients, plus particulièrement chez les patients qui présentent une déficience immunitaire, qui reçoivent de l'immunoglobuline humaine normale pour la première fois, chez ceux qui recevaient un produit à base d'IgIV d'une autre marque ou encore chez ceux qui n'ont pas reçu de perfusion depuis un certain temps (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Administration :

POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT.

Il faut administrer les IgIV GAMMAGARD S/D le plus tôt possible après la reconstitution.

Le produit reconstitué doit être à la température ambiante durant la perfusion.

Avant d'administrer GAMMAGARD S/D, il faut vérifier visuellement si la solution contient des particules ou si elle a une coloration anormale. Ne pas administrer si on observe des particules ou une coloration anormale. Avant sa reconstitution, la poudre/couche de poudre devrait être blanche ou jaune très pâle et pratiquement dépourvue de particules étrangères visibles. Après sa reconstitution, la solution à administrer doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.

Pour les fioles de 2,5 g, 5 g et 10 g :

Suivre le mode d'emploi fourni avec le dispositif de perfusion. Si on utilise un autre dispositif de perfusion, s'assurer qu'il contient un filtre semblable.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé chez les patients traités par GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant détergent.

Un surdosage risque d'entraîner une surcharge liquidienne et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, dont les patients âgés ou les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale ou de la fonction cardiaque.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Action

Les immunoglobulines sont les molécules qui représentent l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Elles ont deux fonctions distinctes : l'une consiste à se lier de façon spécifique à l'antigène de l'agent pathogène ayant provoqué la réponse immunitaire grâce à leur zone de liaison à l'antigène et l'autre consiste à engager les fonctions d'effecteur du système immunitaire, qui vont éliminer l'antigène grâce à leur région Fc constante.

Les immunoglobulines ont une capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques, de trois façons différentes :

- En liant les immunoglobulines à l'antigène, son accès aux cellules est bloqué, c'est-à-dire que l'antigène est neutralisé.
- Lorsque les agents pathogènes ou les particules étrangères sont recouverts par des immunoglobulines, un processus appelé opsonisation, la portion Fc de l'anticorps attire des récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires, ce qui entraîne l'élimination et la destruction de l'agent pathogène.
- La portion Fc des complexes antigène-anticorps peut activer un complément qui renforce l'engloutissement des agents pathogènes par les phagocytes ou qui détruit directement certaines bactéries.

Profil pharmacodynamique

GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent, contient un large spectre d'IgG dirigées contre des agents bactériens et viraux et capables d'opsoniser les microbes et de neutraliser les toxines.

Profil pharmacocinétique

Absorption :
La concentration maximale d'IgG est obtenue immédiatement après la perfusion des IgIV GAMMAGARD S/D.

Distribution et métabolisme :
On a montré qu'après la perfusion, les IgG exogènes se répartissent assez rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire, jusqu'à ce que la moitié environ se retrouve dans le compartiment extravasculaire. Par conséquent, il faut s'attendre à une baisse initiale rapide du taux sérique d'IgG[1]. En tant que classe, les IgG survivent plus longtemps *in vivo* que les autres protéines sériques[1,2].

Excrétion :
Des études montrent que la demi-vie des IgIV GAMMAGARD S/D est d'environ 37,7 ± 15 jours[11]. Des études précédentes mentionnaient 21 à 25 jours[1-3]. La demi-vie des IgG peut toutefois varier considérablement d'une personne à l'autre. En particulier, on a observé que de fortes concentrations d'IgG et l'hypermétabolisme associé à la fièvre et à l'infection coïncidaient avec une demi-vie plus courte des IgG[1-4].

Populations et affections particulières

Les données pharmacocinétiques n'ont pas été établies dans des études séparées correspondant à des populations et à des affections particulières.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les IgIV GAMMAGARD S/D à une température ne dépassant pas 25 °C (77 °F). Afin de prévenir un bris possible de la fiole de diluant. Éviter de congeler le produit. Ne pas employer après la date de péremption. Jeter toute portion inutilisée afin d'éviter le risque de contamination bactérienne. Garder hors de la portée des enfants.

Solutions reconstituées
Les IgIV GAMMAGARD S/D doivent être administrées par voie intraveineuse après la reconstitution à l'aide du volume approprié de diluant (eau stérile pour injection, USP) prélevé dans la fiole incluse dans chaque emballage. Consulter le Tableau 1 sous POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître la quantité de diluant à prélever pour former une solution à 5 % ou à 10 % de GAMMAGARD S/D.
Une fois reconstitué, le produit peut être conservé dans sa fiole d'origine ou dans une poche VIAFLEX. Si la reconstitution est faite de manière aseptique dans un environnement stérile, les conditions de conservation recommandées sont les suivantes : 24 heures à 5 °C; ou 12 heures à 25 °C; ou 12 heures à 25 °C suivies de 12 heures à 5 °C.

Solutions pour administration parentérale
Les préparations de GAMMAGARD S/D ne doivent pas être mélangées à d'autres produits pharmaceutiques. Administrer GAMMAGARD S/D à part des autres médicaments que reçoit le patient.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection [IgIV] intraveineuse traitées par solvant-détergent, se présente en fioles de 2,5 g, de 5 g et de 10 g de concentré lyophilisé. Les fioles de 2,5 g, de 5 g et de 10 g se présentent dans un emballage qui contient un diluant (eau stérile pour injection, USP), un dispositif de transfert, un dispositif de perfusion et un mode d'emploi.

Le volume de diluant fourni dans chaque emballage d'IGIV, GAMMAGARD S/D est le suivant :

Fiole d'IgIV GAMMAGARD S/D	Fiole d'eau stérile pour injection, USP
2,5 g	50 mL
5 g	96 mL
10 g	192 mL

Le concentré lyophilisé et le diluant sont fournis dans des fioles unidoses en verre transparent de type 1 USP, munis d'un bouchon de caoutchouc et d'une capsule dévissable en aluminium.

Les IgIV GAMMAGARD S/D doivent être administrées par voie intraveineuse après reconstitution avec le volume approprié d'eau stérile pour injection, USP, fournie dans chaque emballage.

Composition
On peut reconstituer les IgIV GAMMAGARD S/D avec de l'eau stérile pour injection, USP, pour former une solution à 5 % (50 mg/mL) ou à 10 % (100 mg/mL). Dans un cas comme dans l'autre, les gammaglobulines représentent au moins 90 % des protéines totales. En solution à 5 %, le produit reconstitué a une teneur en chlorure de sodium équivalente à la concentration physiologique (environ 8,5 mg/mL) et son pH est de 6,8 ± 0,4. Des stabilisants et d'autres composants sont également présents en concentrations qui, dans une solution à 5 %, ne dépassent pas les valeurs suivantes :

- albumine (humaine) : 3 mg/mL
- glycine : 22,5 mg/mL
- dextrose : 20 mg/mL
- polyéthylèneglycol : 2 mg/mL
- tri(*n*-butyl)phosphate : 1 µg /mL
- octoxynol 9 : 1 µg/mL
- polysorbate 80 : 100 µg/mL

Pour préparer une solution à 10 % (100 mg/mL) pour la perfusion, utiliser la moitié du volume de diluant fourni, comme l'indique la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Dans un tel cas, la concentration des stabilisants et des autres composants sera le double de celle de la solution à 5 %.

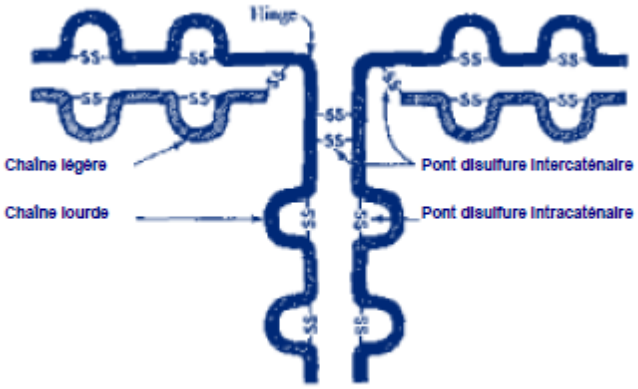
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Immunoglobuline G (IgG) humaine normale

Structure de la molécule d'IgG :



La molécule d'IgG est constituée de quatre chaînes polypeptidiques reliées par des ponts disulfures. Deux de ces chaînes sont de faible masse moléculaire (22 000) et sont dites « chaînes légères ». Les deux autres chaînes ont une masse moléculaire de 55 000 et sont dites « chaînes lourdes ». Chaque molécule d'immunoglobine est composée de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques.

Caractéristiques du produit

GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] est un concentré lyophilisé stérile d'immunoglobulines G (IgG) ultrapurifiées, préparé à partir d'un large pool de plasma humain et soumis à un traitement par solvant-détergent. Le produit est fabriqué par fractionnement à froid à l'éthanol selon la méthode de Cohn-Oncley, puis par ultrafiltration et chromatographie par échange d'ions. Le procédé de fabrication comprend un traitement par un mélange solvant-détergent organique[9,10] composé de tri (*n*-butyl) phosphate, d'octoxynol 9 et de polysorbate 80[11].

Le procédé de fabrication de GAMMAGARD S/D isole les IgG sans modifications chimiques ni enzymatiques additionnelles et laisse le fragment Fc intact. L'activité de toutes les IgG dans GAMMAGARD S/D est identique à celle des IgG du pool de plasma des donneurs. En effet, la distribution moyenne des sous-classes d'IgG de GAMMAGARD S/D est semblable à celle que l'on retrouve dans le plasma normal[11]. Les IgIV GAMMAGARD S/D ne contiennent que des traces d'IgA ($\leq$ 2,2 µg/mL dans une solution à 5 %) et d'IgM (< 10,0 mg/mL dans une solution à 5 %).

Inactivation virale
Les études *in vitro* montrent que le procédé de fabrication de GAMMAGARD S/D permet une réduction virale significative[11]. Ces études, résumées dans le Tableau 2, montrent, pour chaque étape de la fabrication de GAMMAGARD S/D, la réduction de la charge virale. Ces réductions sont obtenues grâce à un processus de chimie industrielle, à des méthodes de séparation et/ou d'inactivation durant le fractionnement à froid à l'éthanol et au traitement par solvant-détergent[11].

Les facteurs de réduction (FR) des études les plus récentes et/ou complètes ont été utilisés pour l'élaboration de ce tableau sommaire. Seuls les FR des étapes s'appuyant sur des mécanismes d'élimination[1]/d'inactivation *différents* ont été utilisés pour le calcul du facteur de réduction globale (FRG). Les FR utilisés pour le calcul du FRG sont indiqués en gras. Les numéros de rapport d'étude sont mentionnés dans les notes de bas de page.

Réduction de la charge virale ***in vitro*** durant la fabrication des IgIV GAMMAGARD S/D

Étape évaluée	**Facteur de réduction (log_{10})**						
	Virus enveloppés				**Virus non enveloppés**		
	VIH	**BVD**	**VNO**	**VPR**	**VHA**	**B19V**	**Modèle de parvovirus *(PVP/VMS)***
Étape 1 : Du plasma pauvre en cryoprécipité au précipité des fractions I + II + III	5,6[2]	0,6[3]	a.d.	1,0[4]	0,5[5]	a.d.	0,2[6]
Étapes 2 et 3 combinées : De précipité en suspension A à filtrat Cuno 70	**> 5,8**[7]	**2,7**[7]	**> 5,8**[7]	**> 5,7**[7]	**4,3**[8]	**> 4,1**[9]	**> 4,9 (PVP)**[10] **5,3 (VMS)**[7]
Étape 4 : Traitement par solvant-détergent (S/D)	**> 3,7**[11]	**> 8,4**[12]	**> 6,0**[13]	**> 4,1**[14]	s.o.	s.o.	s.o.
Facteur de réduction en log_{10} globale (FRG)	**> 9,5**	**> 11,1**	**> 11,8**	**> 9,8**	**4,3**	**> 4,1**	**> 4,9 / 5,3**

a.d. = aucune donnée; s.o. = sans objet (traitement par solvant-détergent non efficace contre les virus non enveloppés); VIH = virus de l'immunodéficience humaine; BVD = virus de la diarrhée virale des bovins; VNO = virus du Nil occidental; VPR = virus pseudo-rabique; VHA = virus de l'hépatite A; B19V = parvovirus humain B19; PVP = parvovirus porcin; VMS = virus minute de la souris

1 C'est pourquoi les FR de l'étape 1 et des étapes 2 et 3 combinées n'ont pas été additionnés *ensemble* pour le FRG, puisque le mécanisme de réduction de la charge virale est le même pour toutes ces étapes (réduction de la charge virale par précipitation).
2 Rapport nº 96002-CMC-017
3 Rapport nº 96002-CMC-015

4 Rapport nº 96002-CMC-012
5 Rapport nº 96002-CMC-018
6 Rapport nº 96002-CMC-016 (données PVP)
7 Rapport nº reg642e
8 Moyenne de 4,1 (Rapport nº 94016-CMC-062) et > 4,5 (Rapport nº reg642e)
9 Rapport nº 94016-CMC-063
10 Rapport nº 94016-CMC-066
11 Rapport nº 94016-CMC-048
12 Rapport nº reg644e (pour une évaluation plus complète du traitement par solvant-détergent, un test sur des échantillons à grand volume a été utilisé pour la détection du BVD)
13 Rapport nº preg007e (étude expérimentale) + Modification nº AD1_PE0102
14 Rapport nº 94016-CMC-046

Sélection du plasma
Chaque don subit des analyses afin de détecter la présence de marqueurs infectieux du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus de l'hépatite C (VHC), des antigènes de surface de l'hépatite B (HBsAg) et du VIH ainsi que du VHC au moyen du test d'acide nucléique (TAN).

En conséquence, les critères d'acceptation de chaque don de plasma dans le processus de fabrication sont les suivants :

- anticorps anti-VIH-1 et 2 négatif
- HBsAg négatif
- anticorps anti-VHC négatif
- TAN VIH-1[1] négatif
- TAN VHC[1] négatif

[1] Test effectué dans un mini-pool

Tests effectués sur les pools de plasma de fabrication

Chaque pool de plasma de fabrication destiné à la fabrication de substituts plasmatiques est également testé pour détecter la présence de HBsAg et d'anticorps anti-VIH-1 et 2 et au moyen d'un TAN. Seuls les pools de plasma entraînant un résultat négatif au TAN pour la présence de VIH, de VHB, de VHC et de VHA et dont le résultat concernant le PVB19 n'excède pas 10^4 UI ADN/mL sont acceptés dans le processus de fabrication.

Système de suivi du parcours de chaque don

Baxter a mis en place des procédures précisant clairement la façon dont chaque poche de plasma peut être suivie, du donneur individuel au moment du don dans le centre de collecte, jusqu'au produit fini, et vice versa.

ESSAIS CLINIQUES

L'indication dans le traitement de déficits immunitaires primaires est appuyée par une étude clinique menée auprès de 17 patients souffrant d'un déficit immunitaire primaire et ayant reçu 341 perfusions au total. Les IgIV GAMMAGARD S/D sont particulièrement utiles lorsqu'on désire obtenir une forte concentration ou une élévation rapide des IgG circulantes ou lorsque l'injection par voie intramusculaire est contre-indiquée (p. ex., en cas de faible masse musculaire).

Dans une étude menée auprès de 81 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique de type B dont 41 ont été traités par les IgIV GAMMAGARD, les infections bactériennes ont diminué de manière significative dans le groupe traité[5,6]. Dans cette étude, les patients ayant reçu le placebo ont eu environ deux fois plus d'infections bactériennes que les patients ayant reçu les IgIV. L'intervalle médian précédant l'apparition d'une première infection bactérienne dans le groupe de traitement a été supérieur à 365 jours. Comparativement, le délai d'apparition d'une première infection bactérienne dans le groupe ayant reçu le placebo a été de 192 jours. La différence entre les deux groupes pour le nombre d'infections virales et fongiques, dont la plupart étaient mineures, n'était pas statistiquement significative.

L'efficacité des IgIV GAMMAGARD dans le traitement de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) a été démontrée dans une étude clinique menée auprès de 16 patients. Sur ces 16 patients, 13 souffraient de PTI chronique (11 adultes, 2 enfants) et 3 de PTI aigu (1 adulte, 2 enfants). Après avoir reçu les IgIV GAMMAGARD, tous ces 16 patients (100 %) ont présenté une augmentation cliniquement significative de la numération plaquettaire, laquelle s'est chiffrée à plus de 40 000/mm^3. Parmi les 16 patients, 10 (62,5 %) ont présenté une augmentation significative de la numération plaquettaire, qui a dépassé 80 000/mm^3. Sur ces 10 patients, 7 souffraient de PTI chronique (5 adultes, 2 enfants) et 3 de PTI aigu (1 adulte, 2 enfants).

L'ascension de la numération plaquettaire à plus de 40 000/mm^3 s'est produite après l'administration d'une seule perfusion de 1 g/kg d'IgIV GAMMAGARD chez 8 patients souffrant de PTI chronique (6 adultes, 2 enfants) et chez 2 patients souffrant de PTI aigu (1 adulte, 1 enfant). Une réponse semblable a été observée après l'administration de deux perfusions de 1 g/kg chez trois patients adultes atteints de PTI chronique et chez un enfant atteint de PTI aigu. Les deux autres patients adultes souffrant de PTI chronique ont dû recevoir plus de deux perfusions de 1 g/kg avant que leur numération plaquettaire dépasse 40 000/mm^3.

L'augmentation de la numération plaquettaire est survenue en général rapidement, soit en moins de 5 jours. Cette hausse était cependant temporaire et n'a pas été considérée comme curative. L'augmentation de la numération plaquettaire a duré en moyenne de 2 à 3 semaines et l'intervalle était de 12 jours à 6 mois. Il faut noter que le PTI chez l'enfant peut se résoudre spontanément et sans traitement.

À ce jour, il existe des données d'innocuité provenant de deux études cliniques et portant sur un total de 363 perfusions. La première était une étude de pharmacocinétique et de toxicité aiguë comparant GAMMAGARD et GAMMAGARD S/D. La seconde était une étude ouverte, menée pour évaluer l'innocuité virale du concentré lyophilisé d'IgIV traitées par solvant détergent.

La première étude a été menée auprès de 15 patients atteints d'un déficit immunitaire primaire; parmi ces patients, 10 avaient déjà été traités par des IgIV et/ou par des immunoglobulines sériques (patients préalablement traités) et 5 n'avaient jamais reçu ces médicaments (patients non préalablement traités). Les 5 patients non préalablement traités qui ont terminé l'étude pharmacocinétique ont ensuite été admis à l'étude ouverte à long terme sur l'innocuité virale de GAMMAGARD S/D; on a également admis à cette étude 26 autres patients non préalablement traités. Le recrutement des patients pour cette étude clinique est maintenant terminé et un suivi actif est en cours.

Dans l'étude sur la pharmacocinétique et la toxicité aiguë, 5 des 28 perfusions (17,9 %) administrées aux patients préalablement traités ont entraîné des effets indésirables. Dans 10 de ces 28 perfusions, on avait administré GAMMAGARD non traité et on a signalé trois effets indésirables (30 %). Dans 18 perfusions, on a administré GAMMAGARD S/D et on a signalé deux effets indésirables (11,1 %). Ces cinq effets indésirables ont été décrits comme étant systémiques, à savoir : bouffées vasomotrices, frissons, nausées ou douleur abdominale. Aucun des patients préalablement traités n'a signalé de douleurs ni d'irritations locales au point d'injection. Il n'y avait pas de différence significative entre les perfusions de GAMMAGARD et les perfusions de GAMMAGARD S/D en ce qui concerne la fréquence et le type des réactions indésirables signalées.

De même, aucun effet indésirable grave ou menaçant le pronostic vital n'a été signalé dans ces deux études cliniques. Chez les 31 patients non préalablement traités ayant pris part à l'étude sur l'innocuité virale, on a signalé 37 effets indésirables pour 325 perfusions (11,4 %). Tous les effets indésirables intéressaient l'ensemble de l'organisme (systémiques) et on n'a pas signalé de douleurs ni d'irritations locales au point d'injection intraveineuse. Sauf pour les deux sujets de l'étude qui ont présenté la plupart des réactions indésirables signalées, la fréquence globale (6 %) des effets indésirables chez les patients ayant reçu GAMMAGARD S/D est semblable à celle résultant de l'expérience historique avec la première préparation homologuée GAMMAGARD.

À ce jour, on n'a pas signalé de cas de séroconversion démontrée par la présence d'anticorps contre le VIH-1 ou l'antigène de surface du virus de l'hépatite B. La mesure en série des concentrations des transaminases hépatiques n'a révélé des signes d'inflammation du foie chez aucun des sujets des études pendant la période d'observation suivant la perfusion. On a observé des augmentations non récurrentes et minimales du taux sérique d'aspartate-aminotransférase (AST) en cinq occasions, chez quatre sujets présentant des valeurs dans la plage de 51 à 73,5 UI/L. Ces augmentations sont toutes survenues en présence de taux normaux d'alanine-aminotransférase (ALT), mesurés de façon concomitante.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

GAMMAGARD, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV], est bien toléré depuis des années et GAMMAGARD S/D, immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent, est une préparation identique, offrant l'avantage d'une protection antivirale additionnelle. Un programme de mise à l'épreuve du produit a été conçu principalement pour démontrer que le traitement par solvant-détergent n'altère pas l'activité fonctionnelle du principe actif et n'abrège pas la demi-vie sérique.

Les études *in vitro* menées pour comparer les IgIV S/D aux IgIV ont permis d'évaluer les fragments Fab et Fc des molécules d'immunoglobulines. L'opsonophagocytose des micro-organismes est une des fonctions primordiales d'un anticorps élaboré pour le traitement des maladies infectieuses; ces études sont donc très pertinentes. Les études sur l'opsonisation permettent d'évaluer l'activité des fragments Fab et Fc de la molécule. De nombreuses études ont été effectuées pour évaluer le pouvoir opsonisant des préparations d'immunoglobulines. L'évaluation comparative de GAMMAGARD et de GAMMAGARD S/D a révélé que ces deux produits ont une activité anticorps pratiquement identique.

Une fois que les études d'efficacité ont démontré que les IgIV traitées par solvant-détergent et les IgIV non traitées ont une activité anticorps semblable, on a réalisé une étude pharmacocinétique pour s'assurer que le traitement des IgIV par solvant-détergent n'abrège pas la demi-vie sérique et n'accélère pas l'élimination des anticorps circulants. Les chercheurs ont mesuré la vitesse d'élimination des IgIV traitées par solvant-détergent et des IgIV chez des rats Sprague-Dawley mâles ayant reçu un seul bolus. On a comparé six lots de préparations d'IgIV traitées par solvant-détergent à six lots de préparations d'IgIV non traitées. En contexte clinique, les immunoglobulines pour injection intraveineuse sont administrées en perfusion (lente), mais les préparations à l'étude ont dû être administrées en bolus pour produire une concentration maximale immédiate de 100 mg/mL. Cette concentration est le double de celle recommandée par le fabricant, mais elle a été choisie afin de réduire le plus possible le volume de liquide injecté tout en obtenant la concentration d'IgG requise. La vitesse d'élimination plasmatique des IgIV traitées par solvant-détergent ne différait pas significativement de celle des IgIV non traitées chez le rat.

GAMMAGARD S/D est conforme à toutes les normes établies pour les préparations d'immunoglobulines pouvant être injectées sans danger par voie intraveineuse parce qu'il est fabriqué à partir d'un large pool de plasma humain, entraînant une vaste gamme d'anticorps, des titres d'anticorps uniformes, une distribution normale des sous-classes d'IgG et une proportion d'agrégats d'IgG ne dépassant pas 2 %. En outre, GAMMAGARD S/D contient des IgG intactes dont le fragment Fc est fonctionnel, caractéristique qui optimise l'efficacité du traitement, et une très faible concentration d'IgA ($\leq$ 2,2 µg/mL dans une solution à 5 %), ce qui améliore de façon substantielle le profil d'innocuité de ce médicament.

La pharmacocinétique de GAMMAGARD a été évaluée dans des études approfondies chez des sujets sains, des personnes présentant un déficit immunitaire primaire, des personnes souffrant d'un déficit immunitaire secondaire (acquis, comme la leucémie lymphoïde chronique) et des nouveau-nés de faible poids à la naissance. Toutes ces études ont montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du produit sont équivalentes à celles de l'IgG endogène et des sous-classes de cette immunoglobuline et qu'elles sont semblables à celles des autres préparations commerciales d'IgIV. Ces similitudes s'appliquent aussi aux titres spécifiques des anticorps dirigés contre le cytomégalovirus et contre *Streptococcus pneumoniae*. L'efficacité de GAMMAGARD comme immunomodulateur a été évaluée de façon approfondie dans divers processus pathologiques.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Études précliniques

Parce que les immunoglobulines sont des substances naturellement produites par l'organisme, les études de toxicologie ont porté sur le risque de toxicité lié au mélange solvant-détergent utilisé pour inactiver les virus. Pour déterminer l'effet de perfusions répétées des immunoglobulines traitées par solvant-détergent, les chercheurs ont évalué la toxicité aiguë chez des primates ayant reçu le produit à une concentration équivalant à la dose maximale et à une concentration cinq fois plus élevée. En outre, des études ont été menées chez le rat pour évaluer la toxicité de doses

répétées de trois différentes concentrations du mélange solvant-détergent, administrées tous les trois jours pendant six mois. Aucune anomalie reliée au produit n'a été observée chez les animaux étudiés.

Chez le rat, l'administration intraveineuse de doses relativement élevées de Triton X-100 a causé une coloration rouge des urines, qui serait due à la destruction des érythrocytes (hémolyse). Dans les normes de fabrication des immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent GAMMAGARD S/D, la concentration maximale de Triton X-100 est d'une partie par million; la dose administrée pour l'épreuve hémolytique chez le rat était donc 1 000 fois plus élevée que la dose maximale autorisée dans la fabrication du produit. La coloration rouge des urines s'explique par le fait que la concentration *in vivo* du Triton X-100 était supérieure à la dose hémolytique *in vitro* dans le sang de rat. La quantité résiduelle de Triton X-100 (0,0001 %) ne devrait pas entraîner d'hémolyse lorsque la préparation est administrée à des patients puisqu'il s'agit d'une concentration négligeable.

On trouve dans la documentation de nombreux articles sur la toxicité de chaque composant du mélange solvant-détergent. Les agents tensio-actifs non ioniques Triton X-100 et Tween® 80 sont surtout utilisés comme émulsifiants, mouillants, solubilisants et stabilisants dans la fabrication de cosmétiques, d'aliments et de produits pharmaceutiques. Triton X-100 est présent dans un spermicide vaginal en vente libre ainsi que dans des produits pour soins capillaires et soins de la peau, à des concentrations de 0,1 à 50 %. Tween® 80 est présent dans des cosmétiques à des concentrations de 0,1 à 25 %; il est également utilisé comme excipient dans des produits pharmaceutiques approuvés, administrés par injection, par voie orale et en application topique.

En outre, Tween® 80 est approuvé comme additif alimentaire (arôme artificiel, émulsifiant, solubilisant, etc.). En recherche biologique, on utilise Tween® 80 pour l'extraction des protéines membranaires et l'inactivation virale. Ces usages autorisés permettent de croire que ce mélange solvant-détergent ne cause pas de toxicité résiduelle.

RÉFÉRENCES

1. Waldmann TA, Storber W: Metabolism of immunoglobulins. **Prog Allergy 13**: 1-110, 1969

2. Morell A, Riesen W: Structure, function and catabolism of immunoglobulins in **Immunochemotherapy**. Nydegger UE (ed), London, Academic Press, 1981, pp 17-26

3. Stiehm ER: Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. **Pediatrics 63**: 301-19, 1979

4. Buckley RH: Immunoglobulin replacement therapy: Indications and contraindications for use and variable IgG levels achieved in **Immunoglobulins: Characteristics and Use of Intravenous Preparations**. Alving BM, Finlayson JS (eds), Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, 1979, pp 3-8

5. Bunch C, Chapel HM, Rai K, *et coll.*: Intravenous Immune Globulin reduces bacterial infections in Chronic Lymphocytic Leukemia: A controlled randomized clinical trial. **Blood 70 Suppl 1**: 753, 1987

6. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia: Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in Chronic Lymphocytic Leukemia: A randomized, controlled clinical trial. **N Engl J Med 319**: 902-7, 1988

7. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH: Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia: Detection of IgE antibodies to IgA. **N Engl J Med 314**: 560-4, 1986

8. Ochs HD, Lee ML, Fischer SH, *et coll.*: Efficacy of a new intravenous immunoglobulin preparation in primary immunodeficient patients. **Clin Ther 9**: 512-22, 1987

9. Prince AM, Horowitz B, Brotman B: Sterilization of hepatitis and HTLV-III viruses by exposure to tri(n-butyl) phosphate and sodium cholate. **Lancet 1**: 706-10, 1986

10. Horowitz B, Wiebe ME, Lippin A, *et coll.*: Inactivation of viruses in labile blood derivatives: I. Disruption of lipid enveloped viruses by tri(n-butyl) phosphate detergent combinations. **Transfusion 25**: 516-22, 1985

11. Données internes non publiées. Baxter Healthcare Corporation

12. Reinhart WH, Berchtold PE: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. **Lancet 339**: 662-4, 1992

13. Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: Risk of precipitating thromboembolic events. **Neurology 44**: 223-6, 1994

14. Harkness K, Howell SJL, Davies-Jones GAB: Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barré syndrome. **J Neuro 60**: 586-98, 1996

15. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, *et coll.*: Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. **Lancet 2**: 217-8, 1986

16. Silbert PL, Knezevic WV, Bridge DT: Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. **Neurology 42**: 257-8, 1992

17. Duhem C, Dicato MA, Ries F: Side effects of intravenous immune globulins. **Clin Exp Immunol 97**: **(Suppl 1)** 70-83, 1994

18. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, *et coll.*: Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. **Neurology 47**: 674-7, 1996

19. Haplea SS, Farrar JT, Gibson GA, *et coll.*: Thromboembolic events associated with intravenous immunoglobulin therapy: **Neurology 48**: A54, 1997

20. Kwan T, Keith P: Stroke following intravenous immunoglobulin infusion in a 28-year-old male with common variable immune deficiency: A case report and literature review. **Can J Allergy Clin Immunol 4**: 250-3, 1999

21. Elkayam O, Paran D, Milo R, *et coll.*: Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. **Ann Rheum Dis 59**: 77-80, 2000

22. Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, *et coll.*: Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. **Neurology 57**: 1699-701, 2001

23. Gomperts ED, Darr F: Letter to the Editor: Reference article – Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. **Neurology**: 58:1444, 2002.

24. Données internes. Baxter Healthcare Corporation.

25. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP: Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: A report of two cases and an analysis of the literature. **J Am Soc Nephrol 8**: 1788-93, 1997

26. Winward DB, Brophy MT: Acute renal failure after administration of intravenous immunoglobulin: Review of the literature and case report. **Pharmacotherapy 15**: 765-72, 1995

27. Philips AO: Renal failure and intravenous immunoglobulin [letter, comment]. **Clin Nephrol 36**: 83-6, 1992

28. Anderson W, Bethea W: Renal lesions following administration of hypertonic solutions of sucrose. **JAMA 114**: 1983-7, 1940

29. Lindberg H, Wald A: Renal changes following the administration of hypertonic solutions. **Arch Intern Med 63**: 907-18, 1939

30. Rigdon RH, Cardwell ES: Renal lesions following the intravenous injection of hypertonic solution of sucrose: A clinical and experimental study. **Arch Intern Med 69**: 670-90, 1942

31. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, *et coll.*: Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. **Arch Neurol 50**: 137-932.

32. Bussel JB, Kimberly RP, Inman RD, *et coll.*: Intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Blood 62**: 480-486, 1983

33. Baxter, Gammagard et Viaflex sont des marques de commerce de Baxter International Inc. et ont été déposées devant le U.S. Patent and Trademark Office (bureau des brevets et des marques de commerce des États-Unis).

34. Baxter, Company Core Safety Information, GAMMAGARD S/D, Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) humaines, octobre 2010.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS GAMMAGARD S/D

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada de GAMMAGARD S/D et il s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de GAMMAGARD S/D.

Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de GAMMAGARD S/D

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi GAMMAGARD S/D est-il utilisé?
GAMMAGARD S/D est utilisé dans les cas suivants :

Traitement substitutif dans les cas de :

- **Déficits immunitaires primaires (DIP) comprenant :**
  - l'agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie
  - l'hypogammaglobulinémie à expression variable
  - le syndrome de Wiskott-Aldrich
  - le déficit immunitaire combiné sévère
- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC) de type B**
- **Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)**

Comment GAMMAGARD S/D agit-il?
GAMMAGARD S/D appartient à une classe de médicaments appelés immunoglobulines. Cette classe de médicaments contient des anticorps humains, qui sont également présents dans votre sang. Les anticorps aident votre corps à lutter contre les infections. Les immunoglobulines sont utilisées chez les patients n'ayant pas assez d'anticorps dans leur sang et ayant tendance à être fréquemment sujets à des infections. Elles peuvent également être utilisées chez les patients nécessitant des anticorps supplémentaires dans le cadre du traitement de certains troubles inflammatoires.

Ne prenez pas GAMMAGARD S/D si :
GAMMAGARD S/D ne doit pas être employé :

- Si vous présentez une hypersensibilité (allergique) aux immunoglobulines ou aux autres ingrédients de GAMMAGARD S/D.
- Si vous présentez un déficit en immunoglobulines A (insuffisances d'anticorps IgA), car il est alors possible que votre sang contienne des anticorps contre les immunoglobulines A. Comme GAMMAGARD S/D contient de petites quantités d'immunoglobulines A ($\leq$ 2,2 µg/mL dans une solution à 5 %), vous pourriez présenter une réaction allergique.

Quels sont les ingrédients de GAMMAGARD S/D?

La substance active est l'immunoglobuline humaine normale.

On peut reconstituer GAMMAGARD S/D avec de l'eau stérile pour injection, USP, pour former une solution à 5 % (50 mg/mL) ou à 10 % (100 mg/mL). Dans un cas comme dans l'autre, les gammaglobulines représentent au moins 90 % des protéines totales.

Les principaux ingrédients non médicinaux de GAMMAGARD S/D :

Les autres ingrédients sont les suivants :

- Albumine (humaine)
- Glycine
- Dextrose
- Polyéthylèneglycol (PEG)
- Tri(*n*-butyl)phosphate
- Octoxynol 9
- Polysorbate 80

GAMMAGARD S/D est offert sous les formes posologiques qui suivent :

GAMMAGARD S/D est présenté en fioles de 2,5 g, de 5 g et de 10 g de concentré lyophilisé, dans un emballage qui contient de l'eau stérile pour injection, USP (diluant), un dispositif de transfert ainsi qu'un dispositif de perfusion.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

INTERACTIONS

- Si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance, ou si vous avez été vacciné au cours des six dernières semaines, veuillez en informer votre professionnel de la santé.
- La perfusion d'immunoglobulines telles que GAMMAGARD S/D peut altérer l'effet de certains vaccins à virus vivants comme ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. En conséquence, après avoir reçu des immunoglobulines, vous devrez attendre jusqu'à 3 mois avant de recevoir votre vaccin vivant atténué. Il pourra être nécessaire d'attendre jusqu'à 1 an après l'administration d'immunoglobulines avant de pouvoir recevoir le vaccin contre la rougeole.

Importantes mises en garde et précautions

Les cas suivants ont été signalés en rapport avec l'administration de produits à base d'immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] :

- Maladie des reins
- Insuffisance rénale
- Détérioration des tubes présents dans les reins
- Événements thromboemboliques
- Décès

Les personnes présentant un risque accru d'atteinte rénale comprennent notamment celles atteintes d'insuffisance rénale préexistante, quelle qu'en soit la gravité, de diabète, de déshydratation, d'une infection généralisée, d'une teneur anormale en protéines dans le sang, les personnes d'un âge avancé (> 65 ans) ou les patients recevant un traitement connu comme pouvant entraîner une atteinte rénale. Pour ces personnes en particulier, les produits à base d'IgIV devront être administrés à la concentration minimale disponible et au débit de perfusion le plus faible possible. Les cas de maladie rénale et d'insuffisance rénale signalés ont été associés à l'emploi de nombreuses préparations d'IgIV homologuées, mais les préparations contenant du saccharose étaient responsables d'une large part de ces cas.

GAMMAGARD S/D NE contient PAS de saccharose.

Les états suivants augmentent le risque de caillots sanguins dans les veines ou les artères : hypertension, diabète sucré, antécédents de maladies des vaisseaux sanguins ou de caillots, augmentation acquise ou héréditaire du nombre ou de l'activité des plaquettes qui aident le sang à coaguler, immobilisation prolongée, comme l'alitement, augmentation de l'activité des protéines qui permettent la coagulation du sang, états, obésité, âge avancé, utilisation d'estrogènes, utilisation à long terme de cathéters dans une veine centrale et autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Nous vous invitons à discuter des avantages et des risques de ce produit avec votre professionnel de la santé.

- GAMMAGARD S/D contient une grande variété d'anticorps différents, dont certains peuvent affecter les analyses sanguines. Si vous devez faire une analyse sanguine après avoir reçu GAMMAGARD S/D, veuillez en informer la personne effectuant la prise de sang ainsi que votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE

Dose habituelle :

GAMMAGARD S/D est destiné à une administration par voie intraveineuse (perfusion dans une veine). Il vous est prescrit par votre médecin. La posologie pourra varier en fonction de votre état et de votre poids.

Au début de votre perfusion, vous recevrez GAMMAGARD S/D à faible débit (0,5 mL/kg de poids corporel/heure). Selon votre état, votre médecin pourra augmenter progressivement le débit de la perfusion jusqu'à un maximum de 8 mL/kg de poids corporel/heure.

Ce produit ne contient pas de latex.

Surdosage :

Si vous avez reçu plus de GAMMAGARD S/D que prévu, votre sang risque de devenir trop épais (hypervisqueux). Ceci risque de se produire en particulier si vous êtes un patient à risque, par exemple un patient âgé ou souffrant de problèmes rénaux.

Si vous croyez avoir pris trop de GAMMAGARD S/D, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez GAMMAGARD S/D aussitôt que possible.

EFFETS SECONDAIRES

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à GAMMAGARD S/D?

En prenant GAMMAGARD S/D, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme tous les médicaments, GAMMAGARD S/D peut entraîner des effets secondaires. Cependant, les effets secondaires possibles peuvent être limités en réduisant le débit de perfusion.

- Des réactions générales, telles que frissons, maux de tête, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, douleurs articulaires, baisse de la tension artérielle et douleur modérée dans le bas du dos ont été observées de façon occasionnelle.

- Rarement, des cas de chute soudaine de la tension artérielle ont été observés et, dans certains cas isolés, des réactions allergiques (choc anaphylactique), même chez des patients n'ayant présenté aucune réaction lors des perfusions précédentes. Les symptômes de réaction allergique immédiate sont la bronchite ou l'asthme, les symptômes pseudo-grippaux, la conjonctivite, le prurit généralisé, un œdème cutané (angio-œdème), des étourdissements et un collapsus.
- Des cas de méningite temporaire (méningite aseptique réversible), des cas isolés de diminution temporaire de la numération érythrocytaire (anémie hémolytique / hémolyse réversible) et de rares cas de symptômes eczématiformes (réactions cutanées transitoires) ont été observés avec des produits à base d'immunoglobulines.
- Une augmentation du taux de créatinine dans le sang et une insuffisance rénale ont également été observés.
- Très rarement, des cas de formation de caillot sanguin dans les veines (réactions thromboemboliques) ayant entraîné un infarctus cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde ont été signalés.
- Si vous remarquez un effet secondaire qui ne serait pas mentionné dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Choc anaphylactique		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Dans un cas grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquent				
Peu fréquent				
Rare	✔		✔	✔
Très rare				
Insuffisance rénale		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Dans un cas grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquent				
Peu fréquent				
Rare	✔		✔	✔
Très rare				
Méningite aseptique réversible		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Dans un cas grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquent				
Peu fréquent				
Rare	✔		✔	✔
Très rare				

Accidents thromboemboliques (caillots de sang)		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Dans un cas grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquent				
Peu fréquent				
Rare	✔		✔	✔
Très rare				

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
  - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789, ou
  - par la poste à : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver GAMMAGARD S/D à une température ne dépassant pas 25 °C (77 °F). Afin de prévenir un bris possible de la fiole de diluant, éviter de congeler le produit. Ne pas employer après la date de péremption. Jeter toute portion inutilisée afin d'éviter le risque de contamination bactérienne. Garder hors de la portée des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en ligne à l'adresse : http://www.baxter.com

Vous pouvez aussi communiquer avec le commanditaire, Corporation Baxter, au 1 800 387-8399

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

Dernière révision : 11 août 2014